Untersuchungen über die Wirkungsweise und die Anwendungsmöglichkeiten von Pervitin.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Ruprecht-Karl-Universität zu Heidelberg

vorgelegt von

Carl-Johann Oberberg

aus Remscheid.

Lane Medical Library

1940

Buchdruckerei Richard Mayr, Würzburg.

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität Heidelberg.

Dekan: Prof. Dr. Rodenwaldt

Referent: Prof. Dr. Schellong

Korreferent: Prof. Dr. Oehme

Das von den Temmlerwerken herausgebrachte Pervitin hat zwei Wirkungen, über die bereits von mehreren Autoren berichtet worden ist. Es sind dies einmal eine blutdrucksteigernde und zum anderen eine zentral analeptische Wirkung. Meine Untersuchungen sollen die Effekte, die durch Pervitin hervorgerufen werden, analysieren und ein Indikationsgebiet für die Anwendung herausfinden.

Chemisch ist das Pervitin ein Desoxyephedrin mit der Strukturformel $C_6H_5—CH_3—CH—CH_2$

$$\begin{array}{l} \\ | \\ NH—CH_3. \end{array}$$

„Es ist ein optisch aktives (+)-1-Phenyl-2-methylaminopropan. Das salzsaure Salz der Base ist in Wasser sowie in Chloroform und Lipoidlösungsmitteln leicht löslich. Schmelzpunkt 173."

Durch die Untersuchungen von Barger und Dale kennen wir die Bedeutung der Stellung der OH-Gruppen für die Wirkungsweise einer Substanz, und die Beziehungen zwischen Zahl der OH-Gruppen und Wirkungsweise. Bei dem Fehlen jeglicher OH-Gruppen im Ephedrinmolekül war eine langsamer eintretende, aber länger anhaltende blutdrucksteigernde Wirkung zu erwarten.

Die pharmakologische Prüfung hat die erst e Annahme bestätigt, doch überraschte eine bisher nicht beobachtete zentral analeptische Wirkung. Sie äußerte sich in einem auffälligen Gehaben und Gebaren der Versuchstiere selbst noch bei Gaben bis zu $^1/_{50}$ der Dosis letalis, das sich in Unruhe, Putzbewegungen, auffälligem Schnuppern und Bewegungsdrang kundtat. Dazu zeigt sich eine Erhöhung des Blutdrucks, eine leichte Weckwirkung aus Narkosen und eine Vertiefung der Atmung.

Die bisher erschienenen Arbeiten, die sich mit der Wirkungsweise und der Anwendungsmöglichkeit des Pervitins befassen, legen alle das Hauptgewicht auf die zentral analeptische Wirkung des Mittels. So berichtet Schoen über eine lang anhaltende psychi-

sche Beeinflussung neben einer Steigerung des Blutdrucks, Fluegel behandelt psychische Hemmungszustände mit teils bestem Erfolg, und Puellen berichtet über die besonders stimulierende Wirkung auf den durch Arbeit ermüdeten Menschen. Dazu wird von Neumann noch ein Beitrag geliefert. Allen diesen Arbeiten ist das Eine gemeinsam, daß sie die stimulierende Wirkung des Pervitins benutzen, um Patienten aus einer durch die Krankheit bedingten Lethargie herausreißen und sie so der Therapie besser zuführen zu können. Daneben wird eine lang anhaltende, nicht zu starke Blutdruckerhöhung beschrieben, und Franke fand eine nicht wesentliche Erhöhung der Blutzuckerwerte.

Ich habe nun das Pervitin teils in Selbstversuchen, teils an befreundeten Kollegen und teils an mir zur Verfügung gestelltem Krankengut auf seine Wirkungen hin untersucht. Bei all meinen Versuchen habe ich die Dosis von 2 Tabletten = 6 mg nur ganz selten überschritten. Die Beobachtungen bezogen sich auf die blutdrucksteigernde und die stimulierende Wirkung des Pervitins.

Zunächst einiges über die Wirkung auf den Kreislauf. Sie äußert sich in einer Erhöhung des Blutdrucks und in einer Vergrößerung seiner Amplitude. Nach peroraler Gabe von nur 2 Tabl. = 6 mg war ein deutlich nachzuweisender Effekt vorhanden. 5 Min. nach der Einnahme begann der systolische Druck etwas zu steigen, nach ca. 10 Min. machte sich auch eine Erhöhung des diastolischen Drucks bemerkbar. Innerhalb von 1—1½ Stunden erreichte der Blutdruck seinen höchsten Wert. Ich habe als größte Steigerung eine Druckdifferenz von 30 mm Hg systolisch, und eine Vergrößerung der Amplitude von 20 mm Quecksilber beobachtet. Auf dieser Höhe hielt sich der Blutdruck 3—4 Stunden, sank dann etwas ab und stieg in den frühen Nachmittagsstunden wieder an, erreichte dann jedoch nicht mehr seinen ursprünglichen höchsten Wert. Die längste Wirkung auf den Blutdruck habe ich bei einem Patienten nach 12 Std. bemerkt. Hier war der Blutdruck immer noch um 8 mm gegenüber dem Ausgangswert erhöht. Parallel mit der Blutdruckkurve geht auch die Pulskurve. Der Puls wird etwas schneller und gespannter.

Um ein möglichst genaues Bild über die blutdrucksteigernde Wirkung zu bekommen, wurde folgender Untersuchungsweg eingeschlagen: von jedem Patienten wurden genaue Blutdruckkurven auf-

gestellt. Die Messungen wurden im Abstand von einer Stunde vorgenommen und über 12 Stunden ausgedehnt. So bekam ich ein genaues Bild über die physiologischen Tagesschwankungen der einzelnen Patienten und hatte eine Vergleichsmöglichkeit für die durch Pervitin hervorgerufenen Werte. Das gewonnene Bild war ein recht einheitliches: Pervitin wurde morgens teils vor, teils nach dem Frühstück gegeben, dann wurde während der ersten Stunde der Blutdruck in Abständen von 5 Min. kontrolliert. Es zeigte sich, daß der Blutdruck während der ersten halben Stunde anstieg, sich eine kurze Zeit auf der gewonnenen Höhe hielt, wieder etwas abfiel, und erst nach 1½—2 Std. seinen höchsten Wert erreichte. Auf diesem hielt er sich 2—3 Stunden, sank nach dem Essen etwas ab und stieg in den frühen Nachmittagsstunden wieder etwas an, ohne den ursprünglich höchsten Wert zu erreichen. Nach 8—12 Std. hatte er seinen Ausgangswert wieder erreicht.

Diesen Verlauf der Kurven habe ich bei allen Patienten mehr oder minder stark ausgeprägt gefunden. Parallel mit diesen objektiv gemachten Beobachtungen gingen auch die subjektiv von den Patienten gemachten Äußerungen über ihr Befinden. Vorläufig noch ganz abgesehen von der analeptischen Wirkung betonten alle Patienten, daß sie ein deutliches Herzklopfen verspürten, das sie aber nicht störte und beunruhigte.

Ich habe für meine Versuche nicht nur Hypotoniker genommen, sondern auch Leute mit normalem und erhöhtem Blutdruck. Nun zeigte es sich, daß, je höher der Blutdruck war, um so stärker auch die Nebenwirkungen in Erscheinung traten. Die Patienten verspürten starkes Herzklopfen am Halse, in den Ohren und in den Fingerspitzen, dazu gesellte sich ein Tremor, den sie bisher niemals beobachtet hatten, und starker Schweißausbruch. In ihrem Allgemeinbefinden fühlten sie sich beengt und beunruhigt. — Außer diesen durch den Blutdruck bedingten Nebenwirkungen habe ich keine unangenehmen Sensationen beobachten können.

Bei der Prüfung der zentral analeptischen Wirkung des Pervitins legte ich meinen Beobachtungen die von Braun herausgestellten vier psychischen Grundqualitäten „Stimmung, Antrieb, Reizempfänglichkeit und Schlaf—Wach-Funktion" zu Grunde, deren Zentren im Zwischenmittelhirn liegen.

Vor jedem Versuch wurde von jeder Versuchsperson ein genauer Befund hinsichtlich der 4 Grundqualitäten aufgenommen, teils durch Beobachtung, teils durch Befragung, und in Tabellen festgelegt. So gewann ich durch Selbstversuche und durch Versuche an gesunden, normal veranlagten und auch normalen Aufgaben gegenüber stehenden Menschen ein möglichst genaues Bild von der Wirkungsweise des Pervitins. Bei meinen Versuchen habe ich die Dosis von 2—3 Tabletten nicht überschritten, und ich kann sagen, daß diese Dosis unter normalen Bedingungen genügen sollte, um den gewünschten Effekt zu erzielen, nämlich eine Steigerung der psychischen Grundqualitäten, die es ermöglicht, größere Aufgaben zu erledigen, ohne durch übergroße Müdigkeit und allgemeine Abgeschlagenheit daran gehindert zu werden. Meine Beobachtungen über die Versuche an normalen Versuchspersonen möchte ich dahingehend zusammenfassen:

Auf Menschen mit normalen Lebensäußerungen läßt sich nach Verabreichung von Pervitin eine Steigerung des allgemeinen Lebensgefühls feststellen. Schon kurze Zeit nach der Einnahme verspürt man ein als sehr angenehm empfundenes Frischegefühl verbunden mit geistiger Regsamkeit. Dabei schwindet das Müdigkeitsgefühl. Vorher nur unter den größten Anstrengungen oder überhaupt nicht zu erledigende Aufgaben werden spielend bewältigt.

Da der von P u e l l e n erwähnte Fall so besonders charakteristisch für die Pervitinwirkung am Gesunden ist, möchte ich ihn hier nochmal zitieren:

„Herr Sch. nahm Pervitin erstmalig abends, als er große Müdigkeit verspürte und wegen Ferienbeginns noch Arbeit beendet werden mußte. Nach einer Arbeitszeit von 8.30—20 Uhr, die durch Mahlzeiten nur kurz unterbrochen wurde, nahm die Versuchsperson (am 30. 7. 38) eine Tablette Pervitin. Darauf wurde bis 4 Uhr morgens (31. 7.) gearbeitet. Anschließend von 5—8 Uhr Schlaf. Arbeitszeit von 9—20 Uhr. Nunmehr nochmals Einnahme von 2 Tabletten Pervitin. Wiederum arbeitet Sch. bis 6 Uhr morgens durch (3. 8.). Anschließend Bad, Umkleiden und Abfahrt mit Auto in den Urlaub. — Dazu gibt Sch. folgende Schilderung:

In der ersten Nacht, ca. 1½ Stunden nach der Einnahme des Mittels, fühlte ich mich bei der Arbeit geistig beschwingt, absolut frisch, das vorher in sehr starkem Maße empfundene Müdigkeitsgefühl

war geschwunden. Ich habe anschließend die drei Stunden sehr gut und tief geschlafen und am anderen Tag ohne besondere Müdigkeit bis in den Nachmittag hinein gearbeitet, wurde aber gegen Abend reichlich müde, daß ich erneut Pervitin nahm. Die Arbeit floß in der nun folgenden Nacht rasch und ohne Müdigkeit von der Hand. Bei der Schreibmaschinenarbeit fiel mir auf, daß die Anschlagzahl größer wurde, sowie die Fehlerzahl weitaus geringer wurde. Ich habe, nachdem ich die Nacht durchgearbeitet habe, am 1. 8. morgens nochmals eine Pervitintablette genommen, bis abends bei der Autofahrt keinerlei Müdigkeit verspürt, und noch anschließend den Abend bis 1 Uhr in Gesellschaft verbracht.

Später äußerte sich Sch. abschließend: „Nach Einnahme von Pervitin (ein bis zwei Tabletten), und zwar nehme ich es nur, wenn ich ausgesprochene Müdigkeit verspüre und gezwungen bin, meine Arbeit zu beenden, fühle ich mich plötzlich wieder frisch, als wenn ich eine Nacht gut geschlafen habe, darüber hinaus eigentlich noch mehr, denn ich besitze dann ein schwer zu beschreibendes Gefühl einer vermehrten geistigen Leistungsfähigkeit. Die Gedanken sind in jedem Falle geordnet, überschlagen sich nicht. Es treten auch keine phantastischen Ideen auf oder sonstige Mängel der gedanklichen, von mir stets schriftlich festgelegten Arbeit. Niemals hielt ich es für notwendig, unter Einwirkung von Pervitin entstandene Arbeiten, später wenn die Wirkung von Pervitin erloschen war, zu ändern. Ich bemerkte, daß nach Pervitin das Hungergefühl nachläßt und nur schwerlich auftritt, daß aber die Eßlust nicht leidet. Ich stellte bei näherer Beobachtung regelmäßig fest, daß die Lippen trockener wurden und die Nasenschleimhäute eine besondere Trockenheit aufwiesen, daß beim Schnupfen das „Laufen" der Nase nachläßt und harte Borken auftreten."

Nach diesen vorbereitenden Versuchen an gesunden Personen wurde Pervitin erstmalig Patienten gegeben, und zwar suchte ich mir solche aus, bei denen ein Auftrieb ihrer gesamten Gemütslage als wünschenswert erschien.

Es hatte sich gezeigt, daß Pervitin sowohl eine Steigerung des Antriebs, der Stimmung und der Reizempfänglichkeit, sowie eine Aufhebung des Müdigkeitsgefühls beziehungsweise eine Verschiebung der Schlaf—Wach-Funktion zu Gunsten des Wachseins bewirkte. Bei der Auswahl der Patienten wurde nun das Hauptaugenmerk auf eine Herabsetzung dieser vier im Zwischenmittelhirn lokalisierten Funktionen gelegt.

Infolge des Krankheitsgeschehens sind bei den Patienten der Antrieb und die Reizempfänglichkeit herabgesetzt oder aufgehoben: sie sitzen oder liegen langweilig und interesselos herum, ohne sich in irgendeiner Richtung zu betätigen, es fehlt die Lust zum Lesen, Schreiben oder auch zu Unterhaltungen. Sie klagen über Mangel an Konzentrationsfähigkeit, die Gedanken kommen und gehen und lassen sich nicht halten. Auch auf äußere Eindrücke reagieren sie nur schwach, man kann ihnen kleine Aufmerksamkeiten erweisen oder ihnen unwissentlich Unannehmlichkeiten bereiten, doch es kommt zu keiner reinen Äußerung der Freude oder des Mißfallens, dazu fehlt ihnen die innere Spannkraft.

Die Stimmung ist dementsprechend schlecht. Die mangelnde Konzentrationsfähigkeit und die fehlende Unternehmungslust legen sich lähmend auf sie, die Krankheit und das Kranksein spielen in ihren Betrachtungen eine übergroße Rolle, sie können sich nur sehr schwer davon freimachen, so daß die Therapie durch das mangelnde Mitgehen der Patienten gestört und verzögert wird. — Zu alledem gestellt sich ein übergroßes Schlafbedürfnis. Langer unruhiger und flacher Schlaf erfrischte sie nicht, so daß sie noch viele Stunden des Tages im Halbschlaf verbringen.

Wenn auch diese verschiedenen Symptome bei den einzelnen Patienten verschieden stark ausgeprägt sind, so läßt sich doch als Gemeinsames eine Senkung der psychischen Funktionen unter das Maß des Normalen, eine Hypofunktion feststellen, oder wie Stertz es einmal ausdrückte, es handelt sich um eine Senkung des allgemeinen psychischen Energieniveaus, die sich auf alle psychischen Leistungen auswirkt.

Diese mehr oder minder stark ausgeprägte Hypofunktion wurde schon durch zwei Tabletten Pervitin so beeinflußt, daß die Patienten wieder das Bild des Normalen boten. Der Antrieb und die Reizempfänglichkeit sind gesteigert, die Interesselosigkeit und mangelnde Konzentrationsfähigkeit sind behoben, dazu gesellt sich ein starker Bewegungsdrang. Die Patienten wundern sich über die plötzliche Veränderung, die mit ihnen vorgegangen ist und freuen sich darüber. Sie stehen dem Leben wieder mit ganz anderen Gefühlen gegenüber. Je nach Veranlagung und Temperament lesen, schreiben und denken sie wieder, bauen Luftschlösser und erzählen freiwillig

und unaufgefordert davon. Ihre Stimmung ist gut und zuversichtlich, die dauernde Müdigkeit ist geschwunden. Der gewohnte Mittagschlaf fällt aus, abends hält das Frischegefühl noch lange an, bis sie in einen kurzen aber erfrischenden Schlaf fallen.

Als Beispiel aus dieser Gruppe von Patienten möchte ich einen Fall von einem 50jährigen Patienten anführen:

Herrn H. fehlte schon seit Jahren die nötige Entspannung. Als Leiter eines Konzerns von Zigarrenfabriken und dann nach dem Zusammenbruch des Konzerns als Betriebsleiter einer im Saargebiet neueingerichteten Kistenfabrik war der Patient besonders vielen Aufregungen und persönlichen Auseinandersetzungen ausgesetzt. So wurde der „früher tatkräftige und energische Mann" durch „Raubbau an seiner Gesundheit ermüdbar, konzentrationsschwach, energielos und vergeßlich. Seit dem Herbst vorigen Jahres (1937) magerte er dazu sichtlich ab, was er jedoch nur an seinen Kleidern bemerkte, da er keine Zeit zum Wiegen fand. Der Frau fiel dies auf und außerdem, daß der Patient, besonders wenn er müde war, ganz blaß wurde. Um sich anzuregen, brauchte er „immer Kaffee und die Zigarre". Vor 4 Jahren rauchte der Patient so stark, daß er starkes Herzklopfen bekam, was ihn veranlaßte, das Rauchen etwas einzustellen. Er war nie Freund von Alkohol. Er verspürt nie Kopfschmerzen und klagt über keine besondere Reizbarkeit.

Herr H. fühlt sich jetzt hochgradig erschöpft, er ist konzentrations- und gedächtnisschwach. Für ihn in seiner Verzweiflung gibt es nur zwei Möglichkeiten: „Helfen oder Strick nehmen". Oft kann er nicht durchschlafen, wacht nachts auf und schläft dann erst gegen Morgen wieder ein und „ist kaum wach zu bekommen". Die Gewichtsabnahme steht wohl im Zusammenhang mit der hochgradigen Appetitlosigkeit während der Woche. Sonntags dagegen, wenn er sich Ruhe gönnen kann, ißt er gut.

Befund: Patient in mäßigem Ernährungs- und schlechtem Kräftezustand. Herzgrenzen sind nicht verbreitert, Töne rein, Herzaktion unregelmäßig mit Extrasystolen, beschleunigt. RR. 125/70. WaR. neg., Grundumsatz nicht erhöht. An den übrigen Organen kein krankhafter Befund.

Diagnose: Psychasthenie, Vagotonie, Klimacterium virile, funktionelle Extrasystolie.

Herr H. war vom 20. 6. 38—9. 8. 38 auf dem Speyerershof in stationärer Behandlung. Er hatte sich schnell eingelebt, schlief nachts ganz gut und entwickelte einen guten Appetit, der zu guter Gewichtszunahme führte. Es bestand eine fast ständige Bigeminie, die

ihn vor allem nach den Mahlzeiten störte. Es wurde Chinin, Strychnin und Luminaletten verordnet. So lange er im Bett lag, fühlte er sich ganz wohl, doch schon nach dem ersten Aufstehen klagte er über allgemeine Abgeschlagenheit, die ihn stark deprimierte. Nachdem er nach 3 Wochen keinen rechten Erfolg der Behandlung bei sich feststellen konnte, besonders das Schwächegefühl und die psychischen Beschwerden nicht verschwanden, ließ er sich ganz von seinen Stimmungen treiben. Alle Verordnungen ließ er nur widerwillig über sich ergehen, die Hoffnung auf Genesung hatte er ganz aufgegeben. Er sollte versuchen, sich von seinen Empfindungen durch die etwas verzögerte Wiederherstellung seiner Kräfte nicht zu sehr beeinflussen lassen, und die immer noch bestehenden Beschwerden, die sich hauptsächlich nach dem Essen einstellen, nicht über zu bewerten. Doch das gelang ihm nicht. Nach den Mahlzeiten „fühlt er sein Herz", hat aber keinen Druck, keine Beklemmung und keinen Schmerz. Dazu kam eine Abgeschlagenheit, die wohl mit hypotonischen Zuständen durch Abströmen des Blutes ins Splanchnikusgebiet nach dem Essen zusammenhing. Dies alles führte bei ihm zu stark labilen, trüben und gedrückten Stimmungen, die nicht selten in Depressionen übergingen. Damit einher gingen starke Unlustgefühle, immer noch Energielosigkeit und starke Reizbarkeit. Er entwickelte sich langsam zum Querulanten.

Daraufhin bekam er am 16. 7. zum ersten Male nach dem Frühstück zwei Tabletten Pervitin. Schon nach einer halben Stunde fühlte er sich wohler, kräftiger und unternehmungslustig. Die Beschwerden waren zwar nicht verschwunden, doch berührten sie ihn nicht mehr so stark. Er sah wieder hoffnungsfreudiger in die Zukunft und entwickelte gleich große Pläne betreffs Inangriffnahme neuer Arbeiten. Strahlenden Auges verkündete er: „Der ganze Kerl ist jetzt mobiler". Dann hielt es ihn nicht mehr im Hause, er machte den ersten größeren Spaziergang. Dieser auffällige Umschwung in seinem Gebaren hielt den ganzen Tag über an.

Der Erfolg von Pervitin war so erfreulich, daß es für die nächsten Tage wieder verordnet wurde. Doch nun bekamen die Tabletten Herrn H. gar nicht mehr. Zunächst ließ sich noch eine anregende Wirkung beobachten, doch dann wechselte das Bild. Der Patient wurde immer erregter, bis er Wallungen zum Kopf, starkes Händezittern und stark ausgeprägte innere Unruhe verspürte, so daß er am vierten Tag die Einnahme der Tabletten verweigerte. Es wurde daraufhin abgesetzt und zur Beruhigung Luminaltabletten verordnet. Während dieser 4 Tage hatte er kaum geschlafen, trotz größter Übermüdung keine Ruhe finden können und sich nur unruhig im Bett hin- und hergewälzt. All diese unerfreulichen Erscheinungen schwanden gleich nach dem Absetzen von Pervitin.

Von nun an bekam Herr H. Pervitin nur noch in unregelmäßigen Abständen, wenn die trüben Stimmungen zu stark wurden und er nicht mehr von sich aus dagegen angehen konnte. Doch nach jeder Verordnung wurde eine mindestens zweitägige Pause eingelegt. Auf diese Weise konnte die Therapie gut durchgeführt werden, Herr H. kam sichtlich wieder zu Kräften. Auch seine psychische Abgeschlagenheit verlor sich mehr und mehr, so daß Pervitin immer seltener verordnet werden mußte.

Am 9. 8. 38 wurde er gebessert und wieder voll leistungsfähig entlassen.

Es läßt sich zu dieser Reihe von Patienten sagen, daß Menschen mit herabgesetzten Lebensäußerungen, mit Unlustgefühlen, geistiger Trägheit und Unfähigkeit sich zu konzentrieren, Stimmungslabilität, mit dauerndem Müdigkeitsgefühl und großem Schlafbedürfnis durch Pervitin zu normalen bis gehobenen Lebensäußerungen gebracht werden. Doch bei häufigerem Gebrauch muß man vorsichtig sein und darf die schlafentziehende Wirkung nicht außer Acht lassen, da die Patienten durch die dauernden, neu gesetzten Reize und die Unmöglichkeit, erfrischenden Schlaf zu finden, in einen sehr unangenehmen Erregungszustand hineingetrieben werden. Die Wirkung von Pervitin muß voll abgeklungen sein, bevor es neu verordnet werden darf.

Ganz anders war dagegen die Pervitinwirkung auf Patienten, die durch ungeordnete Lebensäußerungen auffielen. Bei den Hypofunktionen hatte es sich um eine mehr oder minder starke Senkung der psychischen Funktionen unter das Maß des Normalen gehandelt. Bei diesen Patienten konnte man eine innere Unausgeglichenheit und Dysregulation beobachten. Sie klagten über starke Sprunghaftigkeit der Gedanken und große Konzentrationsschwäche. Wie Streiflichter leuchten plötzlich einige Dinge auf, doch bevor sie noch gefaßt werden können, ist schon alles wieder ins Dunkel getaucht. Die Gedanken überspringen und überschneiden sich, doch lassen sie sich nicht auf einen Punkt vereinigen. Dazu kam eine starke Reizbarkeit und Stimmungslabilität. Ein Wort brachte sie von der größten Heiterkeit zur tiefsten Traurigkeit. In allem boten sie das Bild eines leichteren Grades der Hyperthyreose. Teils war dies organisch bedingt und machte sich auch in einer Erhöhung des Grundumsatzes

bemerkbar, teils war es aber auch nur Ausdruck einer durch äußere Einflüsse bedingten Nervosität.

Diese Patienten sollten durch Pervitin zu geordneten Lebensäußerungen gebracht werden, doch hierbei versagte das Pervitin. Anstatt daß die Patienten ruhiger und ausgeglichener wurden, wenn auch bei gehobenem Allgemeinbefinden, wurden sie im Gegenteil nur noch unruhiger und unausgeglichener. Durch das Pervitin war der vorher schon vorhandene Grad der inneren Unausgeglichenheit nur noch verstärkt worden, und es kam häufig im Verlauf der Wirkung zu unangenehmen Erregungszuständen.

Auch hierfür möchte ich als Beispiel den Fall einer 29jährigen Patientin anführen:

Schon seit 1½ Jahren muß die Patientin, die studiert hat und Dr. rer. pol. ist, mangels anderer Beschäftigung als Sekretärin arbeiten. Zu dieser an und für sich unbefriedigenden Arbeit kommt noch die Tatsache, daß die Patientin mit ihren jeweiligen Chefs (sie mußte dreimal in dieser Zeit die Stellung wechseln), nie gut auskommt. Dies bewirkte (nach Aussagen der Patientin), daß sie mit den Nerven immer mehr herunterkam. Schon bei den kleinsten Rügen oder Kritik brach sie in Tränen aus und konnte sich lange nicht beruhigen. Auf Veranlassung ihres letzten Chefs mußte sie sich bei einem Psychiater in Behandlung begeben, der sie auf dem Speyerershof einwies.

An den Organen wurde außer einer Pyelocystitis kein krankhafter Befund erhoben.

Die Diagnose lautete: exogene Depression.

Die chronische Pyelocystitis wurde mit Erfolg behandelt. Nicht aber gelang es, die Gemütsverfassung der Patientin wesentlich zu bessern. Täglich kam es bei der Tisite zu erneuten Weinkrämpfen, die hauptsächlich durch Berufssorgen bedingt waren. Sie leidet offensichtlich darunter, in untergeordneter Stellung tätig sein zu müssen und die von zu Hause vorgebrachten Vorhaltungen anhören zu müssen, sie rechtfertige die für ihr Studium gemachten Aufwendungen nicht. Diese Eindrücke sind so nachhaltig, daß sie sich auch im Krankenhaus in der vollkommen veränderten Umgebung nicht davon freimachen kann. Die Schuld für ihr Versagen im Beruf sucht sie bei ihren Chefs, die sie durch kleinliche Quälereien so um ihre Nervenkraft gebracht haben, daß es ihr jetzt nicht mehr möglich ist, sich irgendwie geistig zu betätigen. — Die Patientin ist jetzt so herunter, daß sie sich auf nichts mehr konzentrieren kann. Wenn sie

liest, überfliegt sie die Seiten, ohne nachher zu wissen, was sie gelesen hat. Wenn sie schreibt, dauert es eine lange Zeit, bis sie etwas Zusammenhängendes fertiggebracht hat. Und bei Unterhaltungen kommt sie immer wieder auf ihre Berufssorgen und auf die „Nachredereien" ihres Chefs zu sprechen. Sie klebt an dem Gedanken, daß jeder gerade ihr etwas Böses nachsagen wolle und deshalb ihr Privatleben nach allen möglichen Richtungen hin durchstöbere. Sie möchte über dem Gerede der „bösen Nachbarn" stehen können, doch fehlt ihr die Energie, alles von sich abschütteln zu können. So steht sie alles in allem dem Leben ziemlich verzweifelt gegenüber. Teilweise weiß sie nicht, ob sie überhaupt noch eine Daseinsberechtigung hat, oder ob sie nicht lieber freiwillig aus dem Leben scheiden soll. Die Selbstmordgedanken läßt sie sich wohl ausreden, doch gelingt es nicht, durch die Ruhe der Krankenhausbehandlung und die damit verbundene vollkommene Veränderung ihrer Lebensweise eine Besserung ihrer gemütlichen Verfassung zu erzielen. Dann kam es wieder ohne besondere Anlässe zu unnatürlich wirkenden und gemacht aussehenden Heiterkeitsausbrüchen, von denen sie durch eine unüberlegte Bemerkung sofort wieder in tiefste Traurigkeit verfiel. Ihre Gemütsverfassung ist ausgesprochen unausgeglichen und dysreguliert.

Diese Patientin bekam des öfteren Pervitin verordnet, ohne daß sich unter der Pervitinwirkung eine Besserung ihrer Verfassung einstellte. Im Gegenteil, sie wurde nach Pervitin nur noch unausgeglichener und erregter, die Weinausbrüche kamen noch häufiger als bisher, die Anlässe dazu waren noch geringer, und beruhigen konnte sie sich kaum noch. Kurze Zeit nach der Einnahme fühlte sie sich zwar etwas frischer und versuchte deshalb, in einer ihr bis dahin zu schweren Lektüre (Madame Bovary) einige Seiten zu lesen. Doch schon nachdem sie drei Seiten gelesen hatte, war die ganze Konzentrationsfähigkeit wieder verschwunden, und es stellte sich eine nur noch verstärkte Unruhe bei ihr ein, unter der sie sehr stark litt, und die des öfteren zu Erregungszuständen führte.

Es gelang nicht, die Patientin in wünschenswertem Maße zu bessern, deshalb wurde sie am 8. 12. 38 in die psychiatrische Klinik verlegt.

Welche therapeutischen Möglichkeiten und Ausblicke bieten nun diese Versuche? Ein eigenes Krankheitsbild, das mit Pervitin spezifisch behandelt werden könnte, gibt es nicht. Man kann mit ihm nur Symptome behandeln und beheben, die im Verlauf der verschiedensten Krankheiten auftreten und sich in einer allgemeinen Abgeschlagenheit kundtun. Es sind dies eine Herabsetzung oder

Aufhebung der psychischen Funktionen Stimmung, Antrieb, Reizempfänglichkeit und der Schlaf—Wach-Funktion. Durch die zentral analeptische Wirkung des Pervitins werden Gesunde und Kranke, die unter mangelnder geistiger Elastizität und Frische leiden, so angeregt, daß sich diese Beschwerden beheben.

Doch nicht jedem darf Pervitin gegeben werden. Es sind da verschiedene Wirkungen mit in Betracht zu ziehen, die sich auf die zentral analeptische und die blutdrucksteigernde Wirkung beziehen.

Ich habe meine Versuche an drei großen Gruppen von Menschen gemacht, 1. an normal veranlagten Personen, 2. an Patienten, bei denen eine Herabsetzung des allgemeinen Lebensgefühls unter das Maß des Normalen beobachtet wurde und 3. an Patienten, die unter einer Dysregulation ihrer psychischen Funktionen litten. — Ich habe im ganzen 50 Versuche mit Pervitin gemacht, und zwar 20 an normal Veranlagten, 20 an solchen mit Hypofunktionen und 10 an Dysregulierten. Bei der ersten Gruppe haben 3 Leute nicht auf 3 Tabletten reagiert, bei den anderen war regelmäßig eine leicht euphorische Wirkung verbunden mit großer geistiger und körperlicher Frische zu beobachten.

Bei den Patienten habe ich nur in vier Fällen 3 Tabletten verordnet, in allen anderen Fällen genügten 2 Tabletten. Die blutdrucksteigernde Wirkung habe ich bei allen beobachten können, die stimulierende Wirkung blieb bei fünf Patienten aus, doch berichteten noch drei von ihnen über langes Wachliegen während der Nacht. Einheitlich war die stark erregende Wirkung bei den Dysregulierten.

Für die Anwendungsmöglichkeiten gibt es drei Gebiete: 1. kann man es normal veranlagten Menschen geben, die unbedingt in beschränkter Zeit größere Arbeiten vollenden müssen, 2. können chronisch müde Menschen durch Pervitin von ihrer Müdigkeit befreit werden und 3. bekommen durch längeres Krankenlager geschwächte und deprimierte Patienten wieder Zuversicht und Lebenslust.

In diesen Fällen kann Pervitin sehr gut wirken, doch muß man bei jeder Verordnung die schlafentziehende Wirkung mit in Betracht ziehen, und außerdem den Blutdruck berücksichtigen. Die Pervitinwirkung äußert sich in einer großen Aktivität auf körperlichem und

geistigem Gebiet, und in einer gewissen Euphorie. Werden Menschen vor gesteigerte Aufgaben gestellt, und sie können sie unter normalen Verhältnissen nur schwer oder überhaupt nicht bewältigen, so gewinnen sie durch schon 2 Tabletten Pervitin die nötige Frische, um das Geforderte erledigen zu können. — Andererseits werden solche Leute, die durch dauernde Übermüdung an der Erfüllung ihrer täglichen Pflichten eben durch diese Übermüdung gehindert werden, durch Pervitin in die Lage versetzt, der an sie gestellten Aufgabe mit der nötigen geistigen Elastizität Herr zu werden. Ebenfalls wird ein durch zu reichlichen Alkohol- und Nikotingenuß bedingtes Katergefühl beseitigt und die nötige geistige Frische wieder hergestellt.

Bei der Verabreichung an Patienten hat man sich vorher stets genaue Rechenschaft über ihren Gemütszustand zu geben. Sind sie im Laufe der Krankheit nur unter das Maß des Normalen gesunken, sind sie in diesem Sinne also hypofunktionell, so können sie durch ein bis zweimalige Pervitingaben in ihren psychischen Lebensäußerungen wieder auf das Maß des Normalen gebracht werden. Die Patienten gewinnen neue Lebenslust, sie lassen sich von ihrer Krankheit nicht zu sehr beeinflussen und beeindrucken, und der Wille zur Genesung steigt. Dadurch kann die Therapie weitgehend erleichtert werden. — Wünscht man einen euphorischen, stimulierenden Effekt auch bei Hypertonikern zu erzielen, so kann auch hier Pervitin in vorsichtiger Dosierung gegeben werden. Man muß allerdings auf stärkeres Herzklopfen und stärkere Unruhe der Patienten gefaßt sein, doch vielfach vertragen auch sie Pervitin gut, da die Blutdrucksteigerung nicht zu hoch ist.

Befinden sich die Patienten dagegen gleich von vornherein in einem Zustand innerer Unruhe und Unausgeglichenheit, handelt es sich also um Menschen mit verschieden stark ausgeprägter Thyreotoxikose oder aber einfach um die verschiedenen nervösen Zustände, so sei vor der Pervitingabe gewarnt. Denn in solchen Fällen bewirkt seine die einzelnen psychischen Funktionen steigernde und nicht regulierende Wirkung nur noch eine Verstärkung der nervösen Zustände. — P u e l l e n verwendet Pervitin noch zur Entlarvung von Simulanten, zur Verkürzung und Einschränkung von Narkosenachwirkungen und zur Morphiumersparnis bei inoperablen

Geschwulsterkrankungen. Auf diesen Gebieten habe ich keine Erfahrungen machen können. Trotzdem möchte ich gerade bei den Letztgenannten vor zu häufigen Pervitingaben warnen. Denn nach meinen Erfahrungen wurden Patienten nach anfänglich besten Erfolgen nach Pervitin nach mehr als dreitägiger Einnahme durch die Unmöglichkeit, erfrischenden Schlaf zu finden, in einen sehr unangenehmen Erregungszustand hereingetrieben, der alle anfänglichen erfreulichen Erfolge wettmachte und auslöschte.

Ich halte demnächst die therapeutische Anwendungsmöglichkeit von Pervitin für gering. Mit bestem Erfolg eignet es sich als Stimulans für Gesunde und für Kranke. Doch ist es kein Mittel, das dauernd verordnet werden darf. Vor jeder neuen Verordnung muß die Wirkung der letzten Gabe restlos abgeklungen sein. Deshalb hat es auch als Kreislaufmittel trotz seiner langanhaltenden Wirkung in niedrigen Dosen und bei peroraler Einnahme nur beschränkten Wert. Kontraindiziert sind alle Fälle von starker Hypertonie und jegliche Art von Nervosität.

Die Pervitinversuche habe ich in den Semesterferien 1938 in der Zeit vom Juli bis Dezember in der Krankenanstalt „Speyerershof" unter Anleitung von Herrn Professor Dr. Schellong gemacht. An dieser Stelle möchte ich Herrn Professor Dr. Schellong nochmals danken für die freundliche Anleitung und Unterstützung bei der Arbeit.

Literatur.

1. Barger u. Dale: zit. Kuschinsky.
2. Braun: zit. Schellong.
3. Flügel: Medikamentöse Beeinflussung psychischer Hemmungszustände. Klinische Wochenschrift 1938, Nr. 37, S. 1286.
4. Hauschild: Tierexperimentelles über eine peroral wirksame zentralanaleptische Substanz mit periphere Kreislaufwirkung. Klinische Wochenschrift 1938, Nr. 38, S. 1257.
5. Kuschinsky: Kreislauftherapie mit adrenalinverwindten Mitteln. Klinische Wochenschrift 1938, Nr. 5, S. 145.
6. Neumann: Bemerkungen über Pervitin. Münchner medizinische Wochenschrift 1939, Nr. 32, S. 1266.
7. Püllen: Erfahrungen mit Pervitin. Münchner medizinische Wochenschrift 1939, Nr. 26, S. 1001.
8. Schellong: Hypophyse und Kreislauf. Verh. d. Dtsch. Ges. f. Kreislaufforschung, 10. Tagung, 1937.
9. Schoen: Pharmakologie und Therapie des Kreislaufkollapses. Verh. d. Dtsch. Ges. f. Kreislaufforschung, II. Tagung, 1938.

Lebenslauf.

Ich, Carl-Johann O b e r b e r g , wurde am 20. Sept. 1914 als Sohn des Bankdirektors Arthur Oberberg und seiner Frau Martha, geb. Petersen, in Remscheid geboren. Von 1921—1934 besuchte ich die Schule und machte im März 1934 auf dem Reformrealgymnasium in Itzehoe/Holst. das Abitur.

Nach Ableistung des Arbeitsdiensthalbjahres begann ich im WS. 1934/35 in Freiburg/Br. das med. Studium. Nach dem 2. Semester bestand ich das Vorphysikum, nach dem 5. Semester das Physikum und nach dem 10. Semester das Staatsexamen in Heidelberg. Im 6. und 7. Semester studierte ich in Rostock und in München.

Seit dem 1. Sept. 1939 bin ich am pathologischen Institut der Universität in Heidelberg als Volontärassistent tätig.